

ABSTRACT FOR REFERENCE AN3

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009782140 **Image available**

WPI Acc No: 1994-061993/ **199408**

Related WPI Acc No: 1987-040926

XRAM Acc No: C94-027729

Brain function damage improver - contains (2,3-d) thieno-pyrimidine deriv., for treating senile dementia etc.

Patent Assignee: MITSUBISHI KASEI CORP (MITU)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 6016557	A	19940125	JP 85141347	A	19850627	199408 B
			JP 92340658	A	19850627	

Priority Applications (No Type Date): JP 85141347 A 19850627; JP 92340658 A 19850627

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

JP 6016557	A	12	A61K-031/505	Div ex application	JP 85141347
------------	---	----	--------------	--------------------	-------------

Abstract (Basic): JP 6016557 A

Brain function damage improvers contain (2,3-d)thienopyrimidine derivs. of formula (I) as effective component. R1, R2 = H, halo, 1-6C alkyl; R3, R4 = H, 1-6C alkyl; R5 = H, 1-6C alkyl, Q1 is gp. (i) (m = 1-3; X = halo), Q2, is gp. (ii) Q3 is -CONH-R6 (R6 = 1-6C alkyl); Ar = (un)substituted Ph; n = 2, 3.

In the prepn. 2-Chloro-6-methyl-4-phenyl- (2,3-d) thienopyrimidine (15.64 g) in 40 ml CHCl3 was added to anhydrous piperazine (62 g) in EtOH with heating. The mixt. was refluxed for 1 h, concentrated, and worked up to give, after recrystallisation from CHCl3-cyclohexane, 17.17 g 6-methyl-4-phenyl -2-piperazinyl-(2,3-d)thienopyrimidine (I).

USE/ADVANTAGE - (I) are useful in the improvement and treatment of senile dementia, memory impairment by brain damage sequelae, and other brain high order function disorders. Daily doses of (I) are 0.1-50 mg/kg when given parenterally and 0.5-500 mg/kg orally.

In an example, ED50 was 2.0 mg/kg (p.o.) when (I) was assayed in mice in antagonism test for the decrease in body temp. by reserpine. The potency was higher than that of amitriptyline. Also, an improvement (22.7% at 100 mg/kg p.o. cpd) was observed in rats' behaviour in passive avoidance reaction test by electric shock. The improvement ratio was larger than that of piracetam known as a nootropic agent.

Dwg.0/0

Title Terms: BRAIN; FUNCTION; DAMAGE; IMPROVE; CONTAIN; THIENO; PYRIMIDINE; DERIVATIVE; TREAT; SENILE; DEMENTIA

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/505

International Patent Class (Additional): C07D-495/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-F03; B14-J01A4

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D011 D012 D013 D019 E720 F011 F012 F013 F014 F019 F211 F553 F560

Best Available Copy

G001 G010 G011 G012 G013 G019 G100 H1 H121 H181 H2 H201 H202 H341
H401 H402 H441 H481 H541 H600 H601 H602 H603 H608 H609 H621 H622
H641 H642 J011 J331 J581 L143 L922 M1 M113 M116 M210 M211 M212 M213
M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281 M282 M283
M311 M312 M313 M314 M320 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391
M412 M511 M521 M522 M530 M531 M532 M540 M710 M903 M904 P446
9408-16301-N 00347 01340

Ring Index Numbers: 00347; 01340

Generic Compound Numbers: 9408-16301-N

? b 345

21jan05 12:18:36 User147493 Session D3516.2

Sub account: 3506.1001-002 HEW/RCH

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-16557

(43)公開日 平成6年(1994)1月25日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 31/505	AAM	9360-4C		
//C07D 495/04	105 Z	9165-4C		

審査請求 未請求 発明の数1(全12頁)

(21)出願番号 特願平4-340658
(62)分割の表示 特願昭60-141347の分割
(22)出願日 昭和60年(1985)6月27日

(71)出願人 000005968
三菱化成株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(72)発明者 二宮 邦博
神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三
菱化成株式会社総合研究所内
(72)発明者 新田 一誠
神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三
菱化成株式会社総合研究所内
(72)発明者 戸部 昭広
神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三
菱化成株式会社総合研究所内
(74)代理人 弁理士 長谷川 一

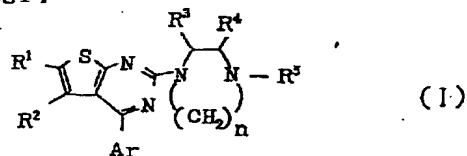
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 脳機能障害改善剤

(57)【要約】

【構成】 下記一般式(I)

【化1】

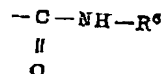
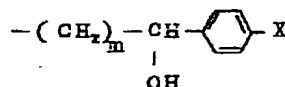
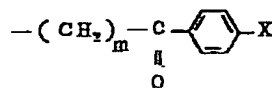


R¹, R²: 水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆のアルキル基

R³, R⁴: 水素原子、C₁~C₆のアルキル基

R⁵: 水素原子、C₁~C₆のアルキル基

【化2】



Ar: フェニル基

n: 2または3

で示される〔2,3-d〕チエノピリミジン誘導体またはその塩を有効成分とする脳機能障害改善剤。

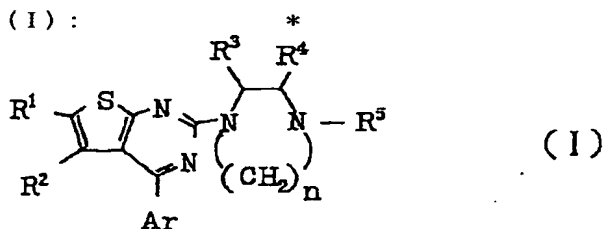
【効果】 本発明化合物は、初老期痴呆、脳障害後遺症による記憶障害などの脳の高次機能障害の改善剤として有用である。

AN3

【特許請求の範囲】

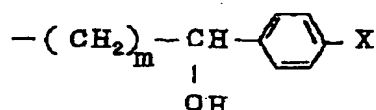
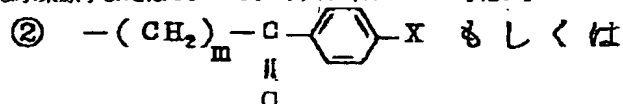
*【化1】

【請求項1】 下記一般式(I)：



〔上記一般式(I)中で、R¹ および R² は水素原子、10※基を表わす。R⁵ は①水素原子もしくは C₁ ~ C₆ のアルキル基、ハロゲン原子または C₁ ~ C₆ のアルキル基を表わし、

R³ および R⁴ は水素原子または C₁ ~ C₆ のアルキル※ 【化2】



(m は 1 ~ 3 の整数、X はハロゲン原子を表わす)

または ③ $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-R^6$ (R⁶ は C₁ ~ C₆ のアルキル基を表わす。)

を表わす。Arは置換基を有していてもよいフェニル基を表わす。nは2または3の整数を表わす。)で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体またはその塩を有効成分とする脳機能障害改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体またはその塩を有効成分とする脳機能改善剤に関する。

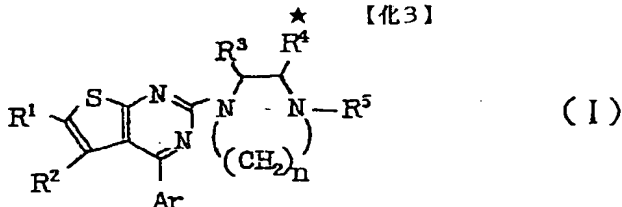
【0002】

★【発明の目的】本発明者らは、向精神作用を有する化合物を見出すべく種々検討を行い、2位にピペラジニル基またはホモピペラジニル基を有し、4位にフェニル基を有する〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体が脳機能障害改善作用を有することを見出し、本発明に到達した。

【0003】すなわち、本発明の要旨は、下記一般式(I)：

【0004】

【化3】



【0005】〔上記一般式(I)中で、R¹ および R² は水素原子、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)または C₁ ~ C₆ (好ましくは C₁ ~ C₄) のアルキル基(メチル、エチル、プロピル、ブチル等)を表

3

4

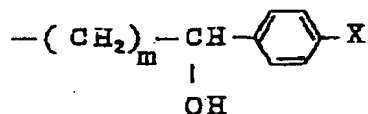
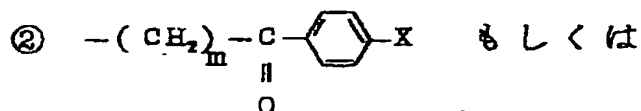
わし、 R^3 および R^4 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ (好ましくは $C_1 \sim C_4$) のアルキル基 (メチル、エチル、プロピル、ブチル等) を表わす。

*ましくは $C_1 \sim C_4$) のアルキル基 (メチル、エチル、プロピル、ブチル等) 、

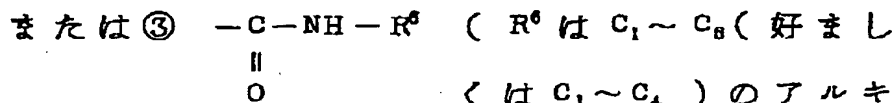
【0007】

【0006】 R^5 は①水素原子もしくは $C_1 \sim C_6$ (好*

【化4】



(m は 1 ~ 3 の整数、 X はハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を表わす。



【0008】を表わす。 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基を表わす。 n は 2 または 3 の整数を表わす。〕で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体またはその塩を有効成分とする脳機能改善剤に存する。

【0009】

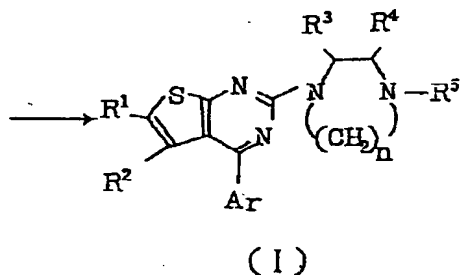
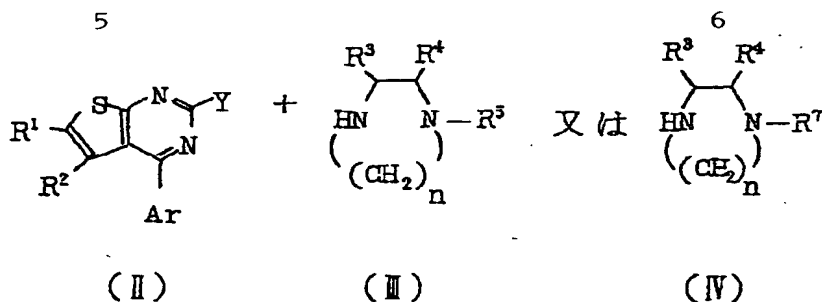
【発明の構成】本発明に係る〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体は前記一般式 (I) で表わされ、 $R^1 \sim R^5$ 、 n および Ar は先に定義したとおりであるが、 Ar が置換されたフェニル基である場合、置換基としては、たとえば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原

※子；メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル等の $C_1 \sim C_6$ のアルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等の $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基；水酸基；ニトロ基；アミノ基；シアノ基；およびメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のアルキル置換アミノ基等が挙げられる。

【0010】本発明に係る〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体は、たとえば下記式に示されるような方法により製造し得る。

【0011】(a)

【化5】



【0012】(上記反応式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 Ar および n は先に定義したとおりであり、 Y はハロゲン原子、 R^7 はアミノ基の保護基を表わす。)すなわち、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) または (IV) で示されるアミン類とを反応させ、一般式 (IV) で示されるアミン類を用いる場合には反応後アミノ基の保護基を除去することにより目的化合物 (I) が得られる。 R^7 の具体例としては、たとえば、ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

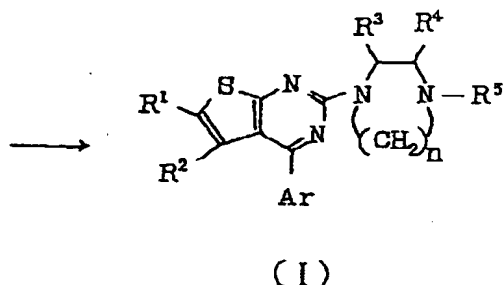
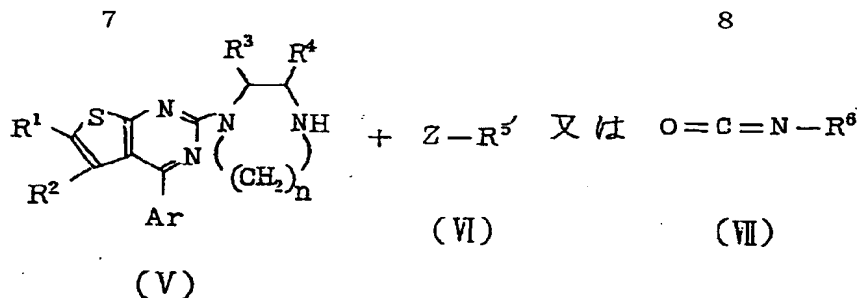
【0013】アミン類 (III) または (IV) との反応においては、1当量のアミン類が、生成するハロゲン化水素の脱離に使用されるので、少なくとも2当量のアミン類を加えるのが好ましいが、反応を促進するために、しばしば20当量までの量で過剰にアミン類を使用するのが好ましい。1当量のアミン類を用いて反応を行う場合には、第3級アミン類または、炭酸カリウムあるいは炭酸ナトリウムを酸結合剤として加える。アミン類を過剰に用いる場合は、無溶媒でも反応は可能であるが、溶媒を使用する場合、不活性な有機溶媒、たとえば、 $C_1 \sim C_4$

*8 のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、アルキル置換ベンゼン、ハロゲン置換ベンゼン、クロロホルム、ジもしくはトリクロロエチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の、単独もしくは混合溶媒が使用される。反応は一般に20℃～200℃、好ましくは50℃～100℃の範囲で行われる。

【0014】上記した (a) 法の出発物質である一般式 (II) の化合物は、Chem. Pharm. Bul 1., 28 (11), 3172 (1980) の方法に従って合成することができる。アミン類として一般式 (IV) で示される化合物を用いる場合には、反応終了後、更にアミノ基の保護基を除去するが、たとえば、 R^7 がベンジル基あるいはベンジルオキシカルボニル基である場合には、パラジウムカーボンを触媒とする接触水添により、また、 R^7 が、ホルミル基あるいはアセチル基である場合には、酸加水分解により、 R^7 を除去することができる。

【0015】(b)

【化6】



【0016】(上記反応式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 n および Ar は先に定義したとおりであり、 Z はハロゲン原子を示す。 R^5 は前記 R^5 の④又は⑤で定義したのと同義であり、 R^6 は前記 R^5 の⑥で定義したとおりである。)すなわち、(a)法で得られる化合物(V)と一般式(VI)又は(VII)で示される化合物とを反応させることにより、目的化合物(I)を得ることができる。

【0017】一般式(VI)で示される化合物との反応は、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中で、炭酸カリあるいは炭酸ナトリウムを、酸結合剤として用いて、行うことができる。一般式(VII)で示されるアルキルイソシアナートとの反応は、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、室温で行われる。

【0018】(c)前記(a)または(b)法によって得られる一般式(I)で示される化合物は、その置換基 Ar または R^5 を更に他の置換基に変換することにより一般式(I)で示される別の化合物を製造することができる。たとえば、置換基 Ar 上の置換基の変換として、ニトロ基の鉄粉-酢酸によるアミノ基への変換、プロモ基のジメチルホルムアミド中でのシアン化第一銅によるシアノ基への変換等が挙げられ、置換基 R^5 の変換としては、パラフルオロフェナシル基の水素化硼素ナトリウムによる2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル基への変換等が挙げられる。

【0019】上記のような方法で製造される、本発明に係る〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体として好適な化合物を以下に例示する。

6-メチル-4-フェニル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン

* 5, 6-ジメチル-4-フェニル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン
5-メチル-4-フェニル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン
6-クロロ-4-フェニル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン
4-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン
4-(2-プロモフェニル)-6-メチル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン
6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン
4-(2-シアノフェニル)-6-メチル-2-ピペラジニル〔2, 3-d〕チエノピリミジン

また、一般式(I)で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体の薬剤として許容され得る酸付加塩も本発明の範囲に含まれる。該酸付加塩としては、塩酸、リン酸、硫酸等の無機酸及び酢酸、ギ酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等との塩が挙げられる。

【0020】本発明に係る〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体は、治療上有用な活性を有し、特に、中枢神経系に対して有用な作用を示す。すなわち、レセルピンによる体温下降作用に強力に拮抗し、記憶障害モデルである、電気ショックによる受動的回避反応の低下を改善する。これ等の活性のために、本発明に係る化合物は、知的機能障害の改善のために使用しうる医薬品として有用である。

【0021】本発明に係る化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬剤的に可能な担体と複合して投与される。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与

経路、投与計画等によって決定される。たとえば、化合物を非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、溶液を等張にするために食塩あるいはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。また化合物は、でんぷん、乳糖、白糖等の適当な賦形剤を含む錠剤、カプセル剤または顆粒剤の形で経口投与される。また化合物に糖、コーンシロップ、香料、色素等を加えて脱水成型し固型化して、トローチまたはロゼンジのような口中錠として使用する。また溶液として経口投与する場合は、着色剤および香料を加える。

【0022】投与量は投与法、化合物の種類、患者の状態により医師によって決定される。治療量は一般に、非経口投与で0.1~50mg/kg1日、経口投与で0.5~500mg/kg1日である。

【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は、その要旨を超えない限り以下の実施例に限定されない。

参考例1<6-メチル-4-フェニル-2-ピペラジニル-[2,3-d]チエノピリミジン>[(a)法]

加温したクロロホルム40mlに溶解した2-クロロ-6-メチル-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリ

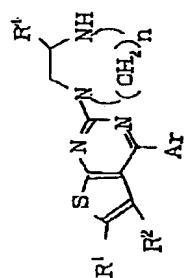
ミジン15.64gを、エタノール100mlに無水ピペラジン62gを加温して溶かした溶液中に、還流下滴下し、さらに1時間加熱還流する。クロロホルムとエタノールを減圧留去し、クロロホルム300mlと水300mlを加え、生成物をクロロホルム層に抽出する。クロロホルム層をさらに水200mlで2回洗浄し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを濃縮し、クロロホルム-シクロヘキサンから結晶化すると、融点186~187℃ 17.17gの遊離塩基の目的物が得られる。これを、60mlのクロロホルムに、加温して溶かし、1.1当量の20%塩化水素エタノール溶液を加え、さらにエタノール350mlを加えた後、100mlを減圧留去し放冷すると結晶が析出し、濾取すると18.20gの1-塩酸塩が得られる。融点270℃~280℃(分解)。

【0024】同様の方法で下記表-1に示す化合物が、対応する2-クロロ-[2,3-d]チエノピリミジン類とピペラジン類あるいはホモピペラジン類から合成される。





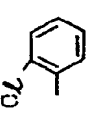

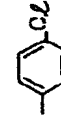
【0025】








【表1】

表 - /




参考例	R¹	R²	n	R⁴	Ar	融 点 (°C)	
						塩 基	/ 一 塩 酸 塩
2	H	H	2	H		122~123.5	270~285 (分解)
3	C₂H₅	H	2	H		107~110	263~268 (分解)
4	CH₃	CH₃	2	H		188.5~189.5	261~280 (分解)
5	H	CH₃	2	H		—	266~272 (分解)
6	H	C₂H₅	2	H		—	263~273 (分解)

参考例	R ¹	R ²	n	R ⁴	Ar	融 点 (°C)	
						塩 基	/ - 塩 酸 塩
7	Cl	H	2	H		174~175	282~295 (分解)
8	Br	H	2	H		173~175	—
9	CH ₃	H	3	H		142~144	268~282 (分解)
10	CH ₃	H	2	CH ₃		138~140	270~285 (分解)
11	CH ₃	H	2	H		—	272~280 (分解)
12	CH ₃	H	2	H		134~136	267~274 (分解)
13	CH ₃	H	2	H		215~217	295~310 (分解)

参考例	R ¹	R ²	n	R ⁴	Ar	融 点 (°C)	
						塩	/ - 塩酸塩
/ 4	CH ₃	H	2	H		155 ~ 156	270 ~ 283 (分解)
/ 5	CH ₃	H	2	H		—	285 ~ 295 (分解)
/ 6	CH ₃	H	2	H		89 ~ 91	270 ~ 283 (分解)
/ 7	CH ₃	H	2	H		172 ~ 174	265 ~ 271 (分解)
/ 8	CH ₃	H	2	H		194 ~ 197	288 ~ 300 (分解)
/ 9	CH ₃	H	2	H		—	300 ~ 310 (分解)
20	CH ₃	H	2	H		150 ~ 152	289 ~ 298 (分解)

【0028】

【表4】

参考例	R ¹	R ²	n	R ⁴	Ar	融点 (°C)	
						塩基	/ - 塩酸塩
2 /	CH ₃	H	2	H		168 ~ / 69	283 ~ 295 (分解)

【0029】参考例22<6-メチル-2-(2-メチルピペラジニル)-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリミジン>[(a)法(アミノ基の保護基除去法)]

2-クロロ-6-メチル-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリミジン3g、1-ベンジル-3-メチルピペラジン2.2gおよび炭酸ナトリウム1.1gをジメチルホルムアミド4mlと混合し、加熱還流下3時間反応させる。冷却後、ベンゼン80mlおよび水80mlを加えて分液し、ベンゼン層を水100mlで2回洗浄す

る。さらに、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。ベンゼンを留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル180g、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1))で精製すると、油状の2-(4-ベンジル-2-メチルピペラジニル)-6-メチル-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリミジンが4.3g得られる。これを酢酸90mlおよび濃塩酸10mlに溶解し、パラジウムブラック0.5gを触媒として、70℃で4時間、1気圧で接触水添する。触媒を濾去後、

10 酢酸および塩酸を減圧留去し、酢酸エチル150mlおよび10%炭酸カリウム水溶液100mlを加えて分液する。酢酸エチル層を水洗後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。酢酸エチルを留去し、クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶すると、1.85gの目的物が得られる。融点168℃~170℃

【0030】参考例23<2-[4-(4-フルオロフェナシル)-ピペラジニル]-6-メチル-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリミジン>[(b)法]

20 6-メチル-4-フェニル-2-ピペラジニル-[2,3-d]チエノピリミジン2.03g、4-フルオロフェナシルクロリド1.25gおよびトリエチルアミン0.73gをメチルエチルケトン6ml中で加熱還流下5時間反応させる。冷却後、クロロホルム70mlを加え、水100mlで2回洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去後、ジエチルエーテル-メタノールから結晶化させると、目的物2.68gが得られる。融点141~142℃

【0031】参考例24<2-[4-{2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル}-ピペラジニル]-6-メチル-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリミジン>[(c)法(R⁵の変換)]

30 2-[4-(4-フルオロフェナシル)-ピペラジニル]-6-メチル-4-フェニル-[2,3-d]チエノピリミジン1.34gをクロロホルム10mlとエタノール10mlに溶解し、水素化硼素ナトリウム0.23gを室温で加えて、1時間反応させる。クロロホルム60mlおよび水100mlを加えて分液し、クロロホルム層を水100mlで洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、メタノールから結晶化させると、目的物1.27gが得られる。融点180~181.5℃

【0032】参考例25<4-(2-アミノフェニル)-6-メチル-2-ピペラジニル-[2,3-d]チエノピリミジン>[(c)法(Ar基の置換基の変換)]

40 6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-2-ピペラジニル-[2,3-d]チエノピリミジン1.25gをエタノール8ml、水3.5mlおよび酢酸4mlに溶解し、90℃で鉄粉1.5gを、1時間かけて少しづつ加える。さらに20分間90℃で反応後、エタノール2

19

5mlと水6mlを加え、反応液をセライトの層で濾過する。セライトを熱いエタノールで洗浄し、洗液を濾液とあわせて減圧留去する。残留物を10%炭酸ナトリウム水溶液20ml及びクロロホルム80mlで処理し、セライトの層で濾過後、クロロホルム層を分液する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを濃縮し、クロロホルム-シクロヘキサンから結晶化すると、目的物0.93gが得られる。融点232~236℃

【0033】実施例

A レセルピンによる体温下降作用に対する拮抗作用試験には一群6匹のddY系雄性マウス(22~25g)を用いる。レセルピン5mg/kgを腹腔内投与すると、マウスの体温が、投与前の約38℃から、4時間後には、平均約8℃低下する。この際、試験化合物を、レセルピンと同時に経口的に投与しておき、レセルピンによる体温下降作用が、どの程度拮抗されるかを、検討*

表 2

20

*する。本試験は従来より、抗うつ効果の評価法として、最も汎用されているものである。レセルピンによる体温下降作用が、完全に抑制された場合を、拮抗作用100%とし、各試験化合物の用量を種々変えて、そのときの拮抗作用を%で算出した。さらに、それぞれの試験化合物の50%拮抗作用用量をLitchfield-Wilcoxon法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949)により、ED₅₀値として算出した。

10 【0034】本発明に係る〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体のうち、代表例として8つの化合物の活性を表-2に示す。対照として、既存抗うつ剤であるアミトリプチリンの活性を示す。なお、併せて急性毒性値(LD₅₀) (雄性マウス)を示す。

【0035】

【表5】

化合物(参考例No.)	ED ₅₀ 値 (mg/kg, P.O.)	LD ₅₀ 値 (mg/kg, P.O.)
1	2.0	1170
4	1.8	1330
5	4.0	275
7	2.4	—
14	0.27	1110
15	2.9	1750
16	0.5	1400
20	1.5	370
アミトリプチリン	14.5	380

【0036】B 電気ショックによる、受動性回避反応障害モデル(記憶障害モデル)

記憶障害モデルとして、Susan J. Saraの方法(Psychopharmacology, 68, 235-241, 1980)を用いた。試験装置はTwo Compartment Avoidance Boxと呼ばれるもので、黒塗りの、電気の灯いた明るい大箱と、それに連なる、電流を通ずることのできる格子の床を有する暗い小箱からなる。Wistar系雄性ラット(170~220g)を大箱に入れると、動物は速やかに小箱に入る性質を有している。しかし、小箱に入っ

40※た際、入口を閉じて、床の格子に電流(3mA、5秒間)を通じてやると、3時間以上後、再び同じラットを大箱に入れた際、小箱に入るまでの時間は著しく延長される。この反応が「受動的回避反応」と言われるものである。しかしながら、小箱に入り床の格子より電流を通じた後、ラットの両耳に電極を装置し、電気ショック(60mA、200Hz、0.8秒)を与えると、「受動的回避反応」は障害される。つまり、大箱から小箱へ入るまでの時間(Latency)は短縮される。これは、床の格子から受ける電流刺激を、ラットが、電気ショックにより忘れるために起こる現象で、Latency

21

yの長さの短縮分が、なくした記憶の指標として使われる。記憶改善効果は、電気ショックを与えた後、試験化合物を経口的に投与、3時間以上経った後のテストで、どの程度Latencyが延長されるか(%改善率)で示される。

【0037】本発明に係る〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体のうち、代表例としてあげる3つの化合物の*

表 — 3

22

*活性は、表-3に示すとおりである。向知性薬(Nootropic Agent)として知られるPiracetamと比べ、本発明に係る化合物は、劣らない活性を有している。

【0038】

【表6】

化合物(参考例16)	用量(mg/kg, P.O.)	改善率(%)
1	25	6.8
	100	22.7
14	25	30.9
	100	51.5
16	25	12.8
	100	46.6
ピラセタム	250	22.0
	500	14.1

【0039】

【発明の効果】本発明に係る化合物は、初老期痴呆、脳※

※障害後遺症による記憶障害などの脳の高次機能障害の改善剤として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 江川 三生

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三
菱化成株式会社総合研究所内

(72)発明者 菊本 亮二

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三
菱化成株式会社総合研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.